

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 550 199**

②1 N° d'enregistrement national :

**83 12703**

⑤1 Int Cl<sup>4</sup> : C 07 D 487/04; A 61 K 31/55.

⑫

# DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 2 août 1983.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOP « Brevets » n° 6 du 8 février 1985.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : *LIPHA, LYONNAISE IN-  
DUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE* — FR.

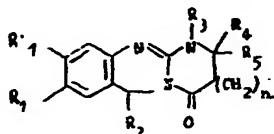
⑦2 Inventeur(s) : Gérard Ferrand et Jean-Claude Depin.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Société L'Air liquide.

⑤4 Imidazo et pyrimido [2,1-b] benzodiazépines-1,3, procédés de préparation et médicament les contenant.

⑤7 La présente invention concerne des imidazo- et des pyri-  
mido [2,1-b] benzodiazépines-1,3 représentées par la formule :



dans laquelle R<sub>1</sub> est l'hydrogène, un atome d'halogène, un  
groupe alcoyle ou alcoxy; R'<sub>1</sub> est l'hydrogène ou le groupe  
méthoxy quand R<sub>1</sub> est aussi méthoxy; R<sub>2</sub> est l'hydrogène, le  
groupe méthyle ou phényle éventuellement substitué par un  
atome d'halogène ou par un groupe alcoyle ou alcoxy; R<sub>3</sub> est  
l'hydrogène, un groupe alcoyle ou alcoxycarboxyle; R<sub>4</sub> est  
l'hydrogène, le groupe méthyle ou phényle; R<sub>5</sub> est l'hydrogène  
ou le groupe méthyle; n est 0 ou 1.

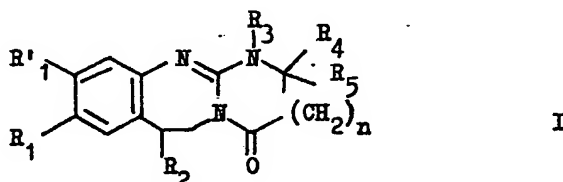
Application de ces composés comme médicaments antidé-  
presseurs.

FR 2 550 199 - A1

La présente invention concerne de nouvelles imidazo- et pyrimido [2,1-b] benzodiazépines-1,3, des procédés permettant de les préparer et leur application dans le domaine thérapeutique.

- On connaît par T. Jen et coll. la tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 [J. Med. Chem. 16, 407 (1973)]. F. Ishikawa et Y. Watanabe ont décrit la tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-2 et la tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [1,2-a] benzodiazépine-1,3 one-2 comme agents inhibiteurs de l'aggrégation plaquettaire dans Chem. Pharm. Bull. 28, 1307 (1980)].

- 10 Les composés de la présente invention sont représentés par la formule générale I :



15

- dans laquelle R<sub>1</sub> est l'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alcoyle ou alcoxy ; R' est l'hydrogène ou le groupe méthoxy quand R<sub>1</sub> est aussi méthoxy ; R<sub>2</sub> est l'hydrogène, le groupe méthyle ou phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un groupe alcoyle ou alcoxy ; R<sub>3</sub> est l'hydrogène, un groupe alcoyle ou alcoxy-carbonyle ; R<sub>4</sub> est l'hydrogène, le groupe méthyle ou phényle ; R<sub>5</sub> est l'hydrogène ou le groupe méthyle ; n est 0 ou 1.

- 25 Les termes alcoyle ou alcoxy désignent des radicaux hydrocarbonés linéaires ou ramifiés comprenant de 1 à 4 atomes de carbone.

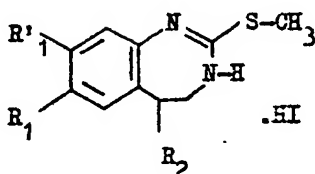
Les composés dans la formule desquels n = 0 constituent une classe particulièrement intéressante.

- 30 Les sels pharmaceutiquement acceptables font partie intégrante de l'invention. Ce peuvent être des sels préparés soit à partir d'acides minéraux comme l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, soit à partir d'acides organiques comme l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide acétique, l'acide maléique, l'acide fumarique, l'acide oxalique, l'acide méthane-sulfonique.

35

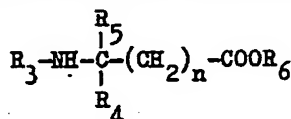
Les composés de l'invention, à l'exception de ceux pour lesquels R<sub>3</sub> représente un groupe alcoxycarbonyle, sont obtenus selon l'une des deux méthodes suivantes :

- On peut soit condenser une benzodiazépine-1,3 de formule générale II



II

avec un amino-ester de formule générale III

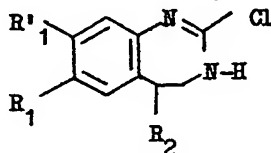


III

Dans les formules II et III,  $R_1$ ,  $R'_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $n$  ont les significations données précédemment ;  $R_6$  désigne un groupe alcoyle préférentiellement méthyle ou éthyle.

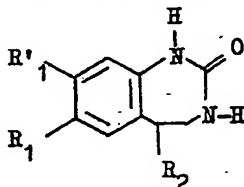
La réaction s'effectue dans un solvant inerte, à des températures comprises entre la température ambiante et la température d'ébullition du solvant utilisé. Les solvants ayant donné les meilleurs résultats sont les alcanols et les nitriles de bas poids moléculaire. L'utilisation de l'acétonitrile s'est révélée particulièrement avantageuse. Le temps de réaction, fonction de la température utilisée et de la nature des substituants, peut varier de quelques heures à plusieurs jours. Il est de plus avantageux d'opérer avec un excès d'amino-ester.

On peut également traiter une chloro-2 benzodiazépine-1,3 de formule IV :



IV

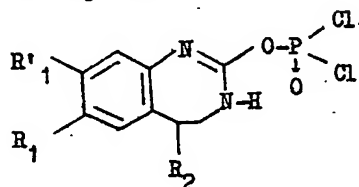
par un amino-ester III. La réaction s'effectue préférentiellement sans solvant, en présence d'un gros excès d'amino-ester. Les composés de formule IV sont obtenus en traitant les benzodiazépines-1,3 one-2 de formule V



V

par de l'oxychlorure de phosphore. Les dérivés IV sont contaminés par des quantités variables de composés VI lesquels réagissent dans la suite comme les composés III

5

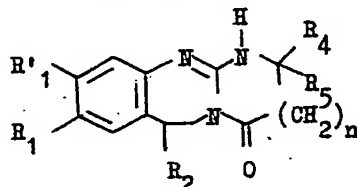


VI

10 Dans les formules IV, V et VI,  $R_1$ ,  $R_1'$  et  $R_2$  ont les significations données précédemment.

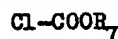
Les composés de l'invention pour lesquels  $R_3$  représente le groupe éthoxycarbone s'obtiennent en condensant les imidazo- et les pyrimido [2,1-b] benzodiazépines-1,3 de formule VII

15



VII

20 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_1'$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $n$  ont les significations données précédemment avec un chloroformiate d'alcyle de formule VIII



VIII

dans laquelle  $R_7$  est un groupe alcyle.

25 Les composés de l'invention pour lesquels  $R_1$  est un atome de chlore,  $R_2$  étant l'hydrogène ou le groupe méthyle,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $n$  ayant les significations données précédemment, peuvent s'obtenir par chloration des dérivés correspondants de formule I dans lesquels  $R_1$  est l'hydrogène.

30 Les composés de l'invention représentés par la formule I exercent une action sur le système nerveux central, ce qui les rend utiles en médecine humaine dans le traitement des états dépressifs et des troubles psychiques. Cette activité modificatrice de l'humeur peut être déterminée par des tests normalisés comme l'inhibition du ptosis à la réserpine.

35 On provoque le ptosis chez la souris Swiss par injection intra-péritonéale de 5 mg/kg de réserpine. Ce ptosis est coté selon B. Rubin et Coll. [J. Pharmacol. Exp. Thérap. 120, 125 (1957)] 1h30 plus tard. Les composés sont administrés oralement, en même temps que l'injection de réserpine. Les doses efficaces 50 (DE 50) obtenues pour quelques produits de l'invention et celles obtenues pour

une substance étalon comme l'amitriptyline [chlorhydrate de (diméthylamino-3 propylidène)-5 dibenzo [a,d] cycloheptadiène-1,4] et pour la tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one -2 (produit D) sont consignées dans le tableau I.

TABLEAU I

PRODUITS	:	Ptois à la réserpine DE 50 (mg/kg/PO)
AMITRIPTYLINE	:	10
Exemple 1	:	8
Exemple 7	:	7,5
Exemple 8	:	0,7
Exemple 9	:	5
Exemple 13	:	1,6
Exemple 14	:	3
Exemple 28	:	7
Exemple 30	:	5
Produit D.	:	inactif

Les doses léthales 50 (DL 50) déterminées par voie orale sur la souris Swiss sont données dans le tableau II

TABLEAU II

PRODUITS	:	DL 50 P.O. (mg/kg)
AMITRIPTYLINE	:	150
Exemple 1	:	> 3200
Exemple 7	:	1080
Exemple 8	:	600
Exemple 9	:	1800
Exemple 13	:	1320
Exemple 14	:	600
Exemple 28	:	135
Exemple 30	:	165

La présente demande a également pour objet l'application des composés I à titre de médicaments, et notamment de médicaments antidépresseurs. Ces médicaments peuvent être administrés par voie orale sous forme de comprimés, comprimés dragéifiés ou de gélules, par voie rectale sous forme de suppositoires ou par voie parentérale sous for-

me de soluté injectable. Le principe actif est associé à divers excipients pharmaceutiquement compatibles. Les posologies journalières peuvent varier de 10 à 200 mg selon la gravité de l'affection traitée.

5 On donne ci-dessous, à titre d'exemple non limitatif, quelques formulations pharmaceutiques :

- composition d'un comprimé de 100 mg éventuellement enrobé :

	. Principe actif.....	5 mg
	. Lactose.....	41 mg
10	. Amidon de blé.....	41 mg
	. Gélatine.....	2 mg
	. Acide alginique.....	5 mg
	. Talc.....	5 mg
	. Stéarate de magnésium.....	1 mg

15 - composition d'une gélule :

	. Principe actif.....	10 mg
	. Lactose.....	32 mg
	. Amidon de blé.....	25 mg
	. Talc.....	2,5 mg
20	. Stéarate de magnésium.....	0,5 mg

Il est donné ci-après des exemples préparatifs illustrant l'invention à titre nullement limitatif.

#### Exemple 1

Phényl-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3, chlorhydrate.

25 Un mélange de 53 g (133 m.moles) de iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 30,2 g (293 m. moles) de glycinate d'éthyle et de 550 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est agité à température ambiante jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de méthyl-  
 30 mercaptan (environ 12 heures). Un barbotage d'azote est maintenu pendant toute la durée de la réaction. Le milieu réactionnel est concentré au tiers de son volume et le précipité est filtré. La phényl-5 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3 est purifiée par recristallisation dans l'éthanol F = 229-231°C Rdt : 27 g  
 35 (73 %).

Analyse centésimale C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O M = 277,31

	C %	H %	N %
Calculé	73,62	5,45	15,15
Trouvé	73,60	5,41	15,10

I.R. (KBr) :  $\bar{\nu}$  (C=O) = 1765  $\text{cm}^{-1}$ . R.M.N. (DMSO  $d_6$ ) :  $\delta$  = 3,4-4,0 (3H, massif complexe) ; 4,4-4,9 (2H, massif complexe) ; 6,8-7,7 (9H, massif complexe).

Le chlorhydrate est préparé de la façon suivante : on ajoute 7  $\text{cm}^3$  d'acide chlorhydrique 10N à un mélange de 10 g de base dans 150  $\text{cm}^3$  d'éthanol. La solution obtenue est évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans l'éthanol. F = 268-270°C.

Analyse centésimale  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$  M = 313,78

	C %	H %	Cl %	N %
10 Calculé	65,06	5,14	11,30	13,39
Trouvé	65,11	5,10	11,35	13,38

I.R. (KBr) :  $\bar{\nu}$  (C=O) = 1790  $\text{cm}^{-1}$   
 $\bar{\nu}$  (C=N) = 1680  $\text{cm}^{-1}$

#### Exemple 2

15 (Méthyl-4 phényl)-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3.

Obtenue par agitation à température ambiante et barbotage d'azote d'un mélange de 18,5 g (45 m. moles) d'iodhydrate de (méthyl-4 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 11,6 g (113 m. moles) de glycinate d'éthyle et de 190  $\text{cm}^3$  d'acétonitrile. Au bout de 48 h de réaction on rajoute 4,65 g (45 m. moles) de glycinate d'éthyle et poursuit la réaction pendant encore 24 h. Le traitement est effectué comme dans l'exemple 1. F = 230-233°C (éthanol-DMF).

Analyse centésimale  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$  M = 291,34

	C %	H %	N %
25 Calculé	74,22	5,88	14,43
Trouvé	74,14	5,88	14,40

#### Exemple 3

Méthyl-8 (méthyl-4 phényl)-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b]

30 benzodiazépine-1,3 one-3

Obtenue par agitation à température ambiante et barbotage d'azote d'un mélange de 20 g (47 m. moles) d'iodhydrate de méthyl-7 (méthyl-4 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 12,2 g (118 m. moles) de glycinate d'éthyle et de 200  $\text{cm}^3$  d'acétonitrile. Au bout de 20 h de réaction on rajoute 5,7 g (55 m. moles) de glycinate d'éthyle et poursuit la réaction pendant encore 10 h. Le traitement est effectué comme dans l'exemple 1. F = 228-229°C (éthanol).

Analyse centésimale  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$  M = 305,36

	C %	H %	N %
Calculé	74,73	6,27	13,76
Trouvé	75,04	5,92	13,83

Exemple 4

- 5 (Chloro-4 phényl)-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzo-diazépine-1,3 one-3, chlorhydrate

Obtenu par agitation 20 h à température ambiante et barbotage d'azote d'un mélange de 20 g (46,4 m.moles) d'iodhydrate de (chloro-4 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 12 g (116 m.

- 10 moles) de glycinate d'éthyle et de 190 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile. Le traitement est effectué comme décrit dans l'exemple 1. La (chloro-4 phényl)-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3 est purifiée par recristallisation dans un mélange éthanol-DMF. F = 218-220°C. La base est transformée en chlorhydrate en opérant comme dans  
15 l'exemple 1. F = 261-262°C (éthanol).

Analyse centésimale C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>3</sub>O M = 348,22

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	58,64	4,34	20,37	12,07
Trouvé	58,55	4,56	20,35	12,02

20 Exemple 5

(Méthoxy-4 phényl)-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3, chlorhydrate

Obtenu par agitation à température ambiante et barbotage d'azote d'un mélange de 20 g (47 m. moles) d'iodhydrate de (méthoxy-4 phényl)-5

- 25 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 12,1 g (117 m.moles) de glycinate d'éthyle et de 190 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile. Au bout de 20 h de réaction on rajoute 4,8g (47m.moles) de glycinate d'éthyle et poursuit la réaction pendant encore 10 h. Le traitement effectué comme décrit dans l'exemple 1 fournit la (méthoxy-4 phényl)-6 tétrahydro-2,3,5,6-  
30 1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3 qui est purifiée par recristallisation dans un mélange éthanol-DMF. F = 217-219°C. La base est transformée en chlorhydrate en opérant comme dans l'exemple 1.  
F = 230-232°C (éthanol).

Analyse centésimale C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> M = 343,81

35	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	62,88	5,28	10,31	12,22
Trouvé	62,98	4,98	10,29	12,16

Exemple 6

(Méthyl-3 phényl)-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazé-

pine-1,3 one-3, chlorhydrate

Obtenu par agitation à température ambiante et barbotage d'azote d'un mélange de 18,5 g (45 m.moles) d'iodhydrate de (méthyl-3 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 11,6 g (112 m. moles) de glycinate d'éthyle et de 190 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile. Après 48 h de réaction on rajoute 4,7 g (45 m. moles) de glycinate d'éthyle et poursuit l'agitation pendant encore 24 h. Le traitement effectué comme dans l'exemple 1 fournit le produit cherché. F = 218-220°C (méthanol).

10 Analyse centésimale  $C_{18}H_{18}ClN_3O$  M = 327,80

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	62,88	5,28	10,31	12,22
Trouvé	62,98	4,98	10,29	12,16

#### Exemple 7

15 (Chloro-3 phényl)-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3, chlorhydrate.

Obtenu par agitation à température ambiante et barbotage d'azote d'un mélange de 14,9 g (35 m.moles) d'iodhydrate de (chloro-3 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 10,75 g (104 m.

20 moles) de glycinate d'éthyle et de 150 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile. Après 25 h de réaction on rajoute 3,5 g (35 m. moles) de glycinate d'éthyle et poursuit l'agitation pendant 15 h. Le traitement effectué comme décrit dans l'exemple 1 fournit la (chloro-3 phényl)-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3 qui est purifiée par recristallisation dans l'isopropanol. F = 188-190°C. Le chlorhydrate est obtenu en opérant comme dans l'exemple 1. F = 236-238°C (éthanol).

Analyse centésimale  $C_{17}H_{15}Cl_2N_3O$  M = 348,22

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	58,64	4,34	20,37	12,07
30 Trouvé	58,78	4,28	20,15	12,22

#### Exemple 8

(Chloro-4 phényl)-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3, chlorhydrate.

Obtenu par agitation à température ambiante et barbotage d'azote d'un mélange de 13,6 g (31,6 m.moles) d'iodhydrate de chloro-7 méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 8,2 g (79,6 m.moles) de glycinate d'éthyle et de 125 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile. Après 24 h de réaction on rajoute 3,3 g (32 m.moles) de glycinate d'éthyle et poursuit l'agitation pendant 12 h. Le traitement effectué comme décrit dans

l'exemple 1 fournit la (chloro-4 phényl)-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3 purifiée par recristallisation dans un mélange éthanol-DMF. F = 236-239°C. Le chlorhydrate est obtenu en opérant comme dans l'exemple 1. F = 240-242°C (méthanol-éther diisopropylique).

5 diisopropylique).

Analyse centésimale  $C_{17}H_{15}ClN_3O$  M = 348,22

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	58,64	4,34	20,37	12,07
Trouvé	58,59	4,28	20,27	11,90

10 Exemple 9

(Méthoxy-3 phényl)-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3, chlorhydrate.

Un mélange de 16 g (39 m. moles) d'iodhydrate de (méthoxy-3 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 12 g (116 m. moles)

- 15 de glycinate d'éthyle et de 160 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est agité 12 h à température ambiante. On rajoute alors 4 g (39 m. moles) de glycinate d'éthyle et agite à 50 °C pendant 5h. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par une solution 1N d'ammoniaque puis extrait au chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium. Par évaporation du solvant on récupère la (méthoxy-3 phényl)-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3 qui est purifiée par recristallisation dans un mélange éthanol-DMF. F = 184-186°C. Le chlorhydrate est préparé selon la technique décrite dans l'exemple 1. F = 202-204°C(isopropanol)

25 Analyse centésimale  $C_{18}H_{18}ClN_3O_2$  M = 343,80

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	62,88	5,28	10,31	12,22
Trouvé	62,77	5,24	10,14	12,29

Exemple 10

- 30 Méthoxy-8 phényl-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3, chlorhydrate.

Un mélange de 11 g (25,8 m. moles) d'iodhydrate de méthoxy-7 méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 6,6 g (64 m. moles) de glycinate d'éthyle et de 150 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est agité à tempé-

- 35 rature ambiante avec barbotage d'azote pendant 20 h. On ajoute 2,7 g (26 m. moles) de glycinate d'éthyle et continue l'agitation 2 h à reflux. Le milieu réactionnel est concentré au tiers de son volume. Le précipité est filtré et dissous dans 150 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On ajoute 4 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 10N, évapore à sec sous pression réduite et

recristallise dans un mélange acétone-éthanol.  $F = 222-224^{\circ}\text{C}$ .

Analyse centésimale  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$   $M = 343,80$

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	62,88	5,28	10,31	12,22
5 Trouvé	62,73	5,26	10,40	12,28

Exemple 11

(Méthoxy-2 phényl)-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3, chlorhydrate.

- Un mélange de 20 g (46,9 m. moles) d'iodhydrate de (méthoxy-2 phényl)  
 10 -5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 16,2 g (157 m. moles) de glycinate d'éthyle et de 200 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est agité à température ambiante, avec barbotage d'azote, pendant 20 h. On rajoute alors 6 g (58 m. moles) de glycinate d'éthyle et porte 2h à reflux. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite  
 15 Le résidu est repris par une solution 1N d'ammoniaque puis extrait au chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium. Le solvant est évaporé. Le résidu est dissous dans 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol. A cette solution on ajoute 6 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 10 N, évapore à sec et purifie le résidu par recristallisation dans l'éthanol.  $F = 224-225^{\circ}\text{C}$ .  
 20

Analyse centésimale  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$   $M = 343,80$

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	62,88	5,28	10,31	12,22
Trouvé	62,78	5,27	10,28	12,19

25 Exemple 12

Méthyl-8 phényl-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3, chlorhydrate.

- Un mélange de 15 g (36,5 m. moles) d'iodhydrate de méthyl-7 méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 12,8 g (124 m. moles)  
 30 de glycinate d'éthyle et de 200 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est agité à température ambiante avec barbotage d'azote pendant 24 h. On rajoute 5,2 g (50 m. moles) de glycinate d'éthyle et continue l'agitation 4 h à 40°C. Le milieu réactionnel est concentré au tiers de son volume. Le précipité est filtré et recristallisé dans un mélange éthanol-DMF. On obtient la méthyl-8 phényl-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3 de point de fusion.  $F = 213-215^{\circ}\text{C}$ . Le chlorhydrate est préparé à partir de la base selon la technique décrite dans l'exemple 1.  $F = 225-227^{\circ}\text{C}$  (isopropanol).  
 35

Analyse centésimale  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}$   $M = 327,80$

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	65,95	5,53	10,82	12,82
Trouvé	65,94	5,41	10,98	12,94

Exemple 13

- 5 Fluoro-8 phényl-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3, chlorhydrate.

Un mélange de 11,5 g (27,7 m.moles) d'iodhydrate de fluoro-7 méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 8,5 g (83 m.moles) de glycinate d'éthyle et de 120 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est agité à température ambiante avec barbotage d'azote pendant 24 h. On rajoute 2,9 g (28 m.moles) de glycinate d'éthyle et continue l'agitation pendant 5 h à 50°C. Le traitement effectué comme décrit dans l'exemple 1 fournit la fluoro-8 phényl-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3 purifiée par recristallisation dans l'isopropanol. F = 196-198°C. Le chlorhydrate est obtenu en opérant comme dans l'exemple 1. F = 232-234°C (éthanol).

Analyse centésimale C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClFN<sub>3</sub>O M = 331,77

	C %	H %	Cl %	F %	N %
Calculé	61,54	4,56	10,69	5,73	12,67
20 Trouvé	61,56	4,57	10,62	5,83	12,79

Exemple 14

Chloro-8 (chloro-3 phényl)-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3, chlorhydrate.

- Un mélange de 8,6 g (18,5 m.moles) d'iodhydrate de chloro-7 (chloro-3 phényl)-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 5,7 g (55 m.moles) de glycinate d'éthyle et de 80 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est agité à température ambiante avec barbotage d'azote pendant 15 h. On rajoute 2,8 g (27 m.moles) de glycinate d'éthyle et agite à 50°C pendant 6h. Le traitement et le passage au chlorhydrate sont effectués comme décrit dans l'exemple 1. F = 240-242°C (éthanol).

Analyse centésimale C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O M = 382,67

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	53,35	3,69	27,80	10,98
Trouvé	53,27	3,64	27,66	10,87

35 Exemple 15

Phényl-7 hexahydro-1,2,3,4,6,7 pyrimido [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-4, chlorhydrate.

Un mélange de 23,7 g (60 m.moles) d'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 2,3 g (20 m.moles) d'amino-3

- propionate d'éthyle et de 240 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est porté à reflux. Un barbotage d'azote est maintenu pendant toute la durée de la réaction. Toutes les 3 heures on ajoute 2,3 g d' amino-3 propionate d'éthyle. Après 24 heures de réaction, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par de la soude N et de l'éther. Il se sépare un solide qui est filtré et recristallisé dans de l'acétate d'éthyle. On obtient la phényl-7 hexahydro-1,2,3,4,6,7 pyrimido [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-4 de point de fusion F = 170-172°C. Rdt : 9,5 g (54 %).
- 10 R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 2,3-2,6 (2H, massif complexe) ; 3,3-3,7 (2H, massif complexe) ; 3,9-4,9 (3H, massif complexe) ; 6,7-7,6 (10 H, dont l'un échangeable à D<sub>2</sub>O, massif complexe). Le chlorhydrate est préparé à partir de la base en opérant comme dans l'exemple 1. F = 224-226°C (éthanol).
- 15 Analyse centésimale C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O M = 327,80
- |         | C %   | H %  | Cl %  | N %   |
|---------|-------|------|-------|-------|
| Calculé | 65,95 | 5,53 | 10,82 | 12,82 |
| Trouvé  | 65,89 | 5,48 | 10,78 | 12,86 |
- I.R.  $\bar{\nu}$  (C=O) = 1745 cm<sup>-1</sup>  
 $\bar{\nu}$  (C=N) = 1680 cm<sup>-1</sup>
- 20 Exemple 16  
 Méthyl-2 phényl-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3, chlorhydrate.  
 Un mélange de 15,8 g (40 m.moles) d'iodhydrate de méthylthio-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 15,9g (88 m.moles) d'ester éthylique de l' $\alpha$ -alanine et de 200 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est porté 10 heures à reflux. Un barbotage d'azote est maintenu pendant toute la durée de la réaction. Après refroidissement le précipité est filtré puis recristallisé dans l'éthanol. On obtient 6,4 g (rdt 55 %) de méthyl-2 phényl-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3. F = 193-195°C. Le produit est obtenu sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères. Le spectre R.M.N. (DMSO d<sub>6</sub>) montre en effet pour le méthyle en position-2 un ensemble de deux doublets centrés à  $\delta$  = 0,78 ppm et à  $\delta$  = 1,18 ppm. L'isomère correspondant au méthyle de  $\delta$  = 0,78 ppm est présent en quantité trois fois plus importante que l'autre isomère. A 3 g de ce mélange dans 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol on ajoute une solution de 2 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 10N dans 20 cm<sup>3</sup> d'éthanol. La solution obtenue est évaporée à sec et le résidu recristallisé dans un mélange acétone-éthanol. On obtient ainsi le
- 30
- 35

chlorhydrate de méthyl-2 phényl-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3 sous forme d'un seul diastéréoisomère. ( $\delta \text{CH}_3$  en-2 = 1,05 ppm) de point de fusion F = 222-224°C.

Analyse centésimale  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}$  M = 327,80

	C %	H %	Cl %	N %
5 Calculé	65,95	5,53	10,82	12,82
Trouvé	65,94	5,48	10,86	12,78

#### Exemple 17

10 Diméthyl-2,2 phényl-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3.

Un mélange de 9g (37,8 m. moles) de phényl-5 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine-1,3 one-2 et de 9 cm<sup>3</sup> d'oxychlorure de phosphore est porté 1h à reflux. Après refroidissement le milieu réactionnel est dilué avec 30 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et la solution obtenue est versée  
15 sous agitation dans 250 cm<sup>3</sup> d'éther diisopropylique. Il se sépare une huile brune. Après décantation du solvant et trituration de cette huile dans l'éther diisopropylique on obtient le chlorhydrate de chloro-2 phényl-5 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 sous forme d'un produit solide qui est filtré, lavé à l'éther diisopropulique et séché sous  
20 vide. Il est ajouté par portions à une solution de 14,8 g (113 m. moles) d' $\alpha$ -aminoisobutyrate d'éthyle. La réaction est exothermique. Le mélange est ensuite chauffé progressivement à 70°C. On rajoute 4,9 g (37,8 m. moles) d' $\alpha$ -aminoisobutyrate d'éthyle, poursuit l'agitation encore 2 h à cette température et abandonne une nuit à température  
25 ambiante. Après refroidissement à 0°C le précipité est filtré puis agité avec 200 cm<sup>3</sup> d'eau. La filtration de l'insoluble fournit la diméthyl-2,2 phényl-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzo-  
diazépine-1,3 one-3 purifiée par recristallisation dans l'éthanol. F = 215-217°C. Rdt : 5 g (43 %).

30 Analyse centésimale  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$  M = 305,36

	C %	H %	N %
Calculé	74,73	6,27	13,76
Trouvé	74,59	6,22	13,72

#### Exemple 18

35 Ethoxycarbonyl-1 phényl-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzo-  
diazépine-1,3 one-3

3,9 g (36 m.moles) de chloroformiate d'éthyle sont ajoutés goutte à goutte, à une température comprise entre 0 et 5°C, à un mélange fortement agité de 9,0 g (32,5 m.moles) de phényl-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-

imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3, de 100 cm<sup>3</sup> de chloroforme et d'une solution de 2,6 g (65 m.moles) de soude dans 35 cm<sup>3</sup> d'eau. On continue l'agitation 15 minutes à 5°C puis laisse revenir progressivement à température ambiante. Au bout de 1h la phase chloroformique est séparée, lavée à l'eau et séchée. Par évaporation du chloroforme sous pression réduite on obtient l'éthoxycarbonyl-1 phényl-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3 qui est purifiée par recristallisation dans l'éthanol. F = 166-168°C

Rdt : 5,1 g (45 %).

10 I.R.  $\bar{\nu}(\text{C=O}) = 1770 \text{ et } 1740 \text{ cm}^{-1}$

Analyse centésimale $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ M = 349,37			
	C %	H %	N %
Calculé	68,75	5,48	12,03
Trouvé	68,54	5,37	12,19

15 Exemple 19

Tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3

Un mélange de 32 g (0,1 mole) d'iodhydrate de méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 30,9 g (0,3 mole) de glycinate d'éthyle et de 320 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est agité à température ambiante pendant 9 heures. Un barbotage d'azote est maintenu pendant toute la durée de la réaction. Le traitement effectué comme dans l'exemple 1 fournit 16,7 g (Rdt : 83 %) de tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3 que l'on purifie par recristallisation dans l'éthanol. F = 218-220°C.

25 Analyse centésimale  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$  M = 201,22

	C %	H %	N %
Calculé	65,55	5,51	20,88
Trouvé	65,88	5,11	21,06

I.R. (KBr):  $\bar{\nu}(\text{C=O}) = 1760 \text{ cm}^{-1}$ . R.M.N. (DMSO  $d_6$ ):  $\delta = 2,8-3,2$  (2H, massif complexe);  $\delta = 3,5-3,9$  (2H, massif complexe);  $\delta = 4,0$  (2H, singulet);  $\delta = 6,7-7,4$  (4H, massif complexe);  $\delta = 7,6$  (1H, pic élargi échangeable avec  $\text{D}_2\text{O}$ ).

Exemple 20

35 Chloro-8 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3, chlorhydrate.

Un mélange de 7 g (36 m.moles) d'iodhydrate de chloro-7 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 8,2 g (80 m.moles) de glycinate d'éthyle et de 100 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est agité à température ambiante pendant 18 h puis porté 6 h à reflux. Le traitement effectué comme

dans l'exemple 1 fournit la chloro-8 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3.  $F = 240-242^{\circ}\text{C}$  (éthanol).

Analyse centésimale  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}$   $M = 235,67$

	C %	H %	Cl %	N %
5 Calculé	56,05	4,28	15,05	17,83
Trouvé	55,98	4,29	14,97	17,86

Une solution de 1 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 10N dans 20 cm<sup>3</sup> d'éthanol est ajoutée à une suspension de 1,4 g de chloro-8 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3 dans 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol. Le mélange devient homogène. L'éthanol est évaporé sous pression réduite. Le chlorhydrate obtenu est purifié par recristallisation dans l'éthanol.  $F = 283-285^{\circ}\text{C}$ .

Analyse centésimale  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$   $M = 272,13$

	C %	H %	Cl %	N %
15 Calculé	48,55	4,07	26,06	15,45
Trouvé	48,53	3,98	25,98	15,46

#### Exemple 21

Chloro-8 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3  
Un mélange de 4,9 g de chloro-7 tétrahydro-1,3,4,5-2H-benzodiazépine-1,3 one-2 et de 10 cm<sup>3</sup> d'oxychlorure de phosphore est porté 2 h à reflux. L'excès de  $\text{POCl}_3$  est éliminé sous pression réduite. Au résidu on ajoute 35 g de glycinate d'éthyle fraîchement distillé. Le mélange est porté à  $130^{\circ}\text{C}$  pendant 30 minutes, refroidi et versé dans un litre d'eau. Après acidification par de l'acide chlorhydrique, la phase aqueuse est décantée puis alcalinisée par de l'ammoniaque. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et séché. Après recristallisation dans l'éthanol on obtient un produit dont le point de fusion et les spectres IR et RMN sont identiques à ceux du produit obtenu dans l'exemple 20.

#### Exemple 22

Chloro-8 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3  
On ajoute 60 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlore dans l'acide acétique à une suspension refroidie à  $16^{\circ}\text{C}$  de 6 g de tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3 dans 60 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Le mélange devient homogène. Après 1h de réaction à température ambiante, la solution est versée dans un grand volume d'eau. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et séché. Après recristallisation dans l'éthanol on obtient un produit dont le point de fusion et les spectres IR et RMN sont identiques à ceux du produit obtenu dans l'exemple 20.

Exemple 23

Chloro-9 hexahydro-1,2,3,4,6,7 pyrimido [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-4, chlorhydrate.

- Un mélange de 15,2 g (43 m.moles) d'iodhydrate de chloro-7 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 1,6 g (14 m.moles) d'amino-3 propionate d'éthyle et de 150 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est porté à reflux. Un barbotage d'azote est maintenu pendant toute la durée de la réaction. Toutes les 3 heures, 1,6 g d'amino-3 propionate d'éthyle est ajouté au milieu réactionnel. Au bout de 24 heures la solution est concentrée à sec et le résidu repris par de la soude diluée. Le mélange est extrait à l'éther. Par évaporation, on recueille une huile qui est recristallisée dans un mélange hexane-acétone. La chloro-9 hexahydro-1,2,3,4,6,7 pyrimido [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-4 obtenue (F = 106-108°C, rdt = 23 %) est transformée en chlorhydrate selon l'exemple 1. F = 290-292°C (éthanol).

Analyse centésimale C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>3</sub>O M = 286,15

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	50,37	4,58	24,78	14,68
Trouvé	50,44	4,53	24,83	14,70

- I.R. (KBr):  $\bar{\nu}$  (C=O) = 1740 cm<sup>-1</sup>.

Exemple 24

Hexahydro-1,2,3,4,6,7 pyrimido [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-4 chlorhydrate

- Un mélange de 16 g (50 m.moles) d'iodhydrate de méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 13 g (113 m.moles) d'amino-3 propionate d'éthyle et de 200 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est agité 12 h à température ambiante puis 8 h à reflux. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'eau. Le mélange est alcalinisé par de l'ammoniaque diluée et extrait au chloroforme. La solution organique est lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. L'évaporation du chloroforme fournit l'hexahydro-1,2,3,4,6,7 pyrimido [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-4 qui est purifiée par recristallisation dans de l'acétate d'éthyle. F = 120-122°C. Rdt = 81 %. Le chlorhydrate est préparé comme décrit dans l'exemple 1. F = 255-257°C (éthanol).

Analyse centésimale C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O M = 251,71

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	57,25	5,60	14,09	16,70
Trouvé	57,13	5,92	13,90	16,63

Exemple 25

Méthyl-2 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3

- Un mélange de 9,6 g (30 m.moles) d'iodhydrate de méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 7,7 g (66 m.moles) d'ester éthylique de l' $\alpha$ -alanine et de 150 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est porté 6 h à reflux. Un barbotage d'azote est maintenu pendant toute la durée de la réaction. Après refroidissement, la solution est concentrée à la moitié de son volume et versée dans 1 litre d'eau. Il se sépare des cristaux que l'on isole par filtration et recristallise dans de l'éthanol. On obtient la méthyl-2 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3 de point de fusion. F = 191-193°C.

Analyse centésimale C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O M = 215,22

	C %	H %	N %
15 Calculé	66,96	6,09	19,53
Trouvé	67,05	6,05	19,44

Exemple 26

Phényl-2 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3.

- Un mélange de 20 g (62,5 m.moles) d'iodhydrate de méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 24 g (138 m. moles) d' $\alpha$ -phényl-glycinate d'éthyle et de 600 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est porté à reflux pendant 12 heures. Après refroidissement le précipité de phényl-2 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3 est filtré et recristallisé dans du DMF. F = 249-251°C.

Analyse centésimale C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O M = 277,31

	C %	H %	N %
Calculé	73,62	5,45	15,15
Trouvé	73,42	5,46	15,16

30 Exemple 27

Méthyl-1 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3

- Un mélange de 10,3 g (32 m. moles) d'iodhydrate de méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 8,2 g (70 m.moles) de sarcosinate d'éthyle et de 150 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est porté 8 h à reflux. Le milieu réactionnel est concentré à sec. L'huile résiduelle est triturée dans de l'ammoniaque diluée. Par addition d'éther la méthyl-1 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3 se sépare. Elle est purifiée par recristallisation dans de l'éthanol. F = 133-

135°C.

Analyse centésimale  $C_{12}H_{13}N_3O$   $M = 215,22$ 

	C %	H %	N %
Calculé	66,96	6,09	19,53
5 Trouvé	66,98	5,98	19,72

Exemple 28

Méthoxy-8 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3, chlorhydrate.

En opérant comme dans l'exemple 19 à partir de 14 g (40 m.moles)

- 10 d'iodhydrate de méthoxy-7 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 12,3 g (120 m.moles) de glycinate d'éthyle et de 140 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile on obtient la méthoxy-8 tétrahydro-2,3,5,6-1H-benzodiazépine-1,3 one-3 purifiée par recristallisation dans l'éthanol. F = 200-202°C. Le chlorhydrate est préparé comme décrit dans l'exemple 1.

- 15 F = 242-244°C (éthanol).

Analyse centésimale  $C_{12}H_{14}ClN_3O_2$   $M = 267,71$ 

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	53,83	5,27	13,24	15,70
Trouvé	53,90	5,40	13,10	15,65

20 Exemple 29

Diméthoxy-8,9 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3, chlorhydrate.

Un mélange de 28,5 g (75 m. moles) d'iodhydrate de diméthoxy-7,8 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 23,2 g (225 m.

- 25 moles) de glycinate d'éthyle et de 285 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est agité à température ambiante pendant 48 heures. Un barbotage d'azote est maintenu pendant toute la durée de la réaction. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite et le résidu est repris par un mélange ammoniacal dilué-éther. La diméthoxy-8,9 tétrahydro-2,3, 30 5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3 qui se sépare est filtrée et recristallisée dans un mélange éthanol-DMF. F = 218-220°C. Le chlorhydrate est préparé comme décrit dans l'exemple 1. F = 251-253°C (méthanol).

Analyse centésimale  $C_{13}H_{16}ClN_3O_3$   $M = 297,74$ 

	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	52,44	5,42	11,90	14,11
Trouvé	52,30	5,41	11,71	13,93

Exemple 30

Propoxy-8 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3

one-3, chlorhydrate

- En opérant comme dans l'exemple 1 à partir de 9,1 g (24 m.moles) d'iodhydrate de méthylthio-2 propoxy-7 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 7,5 g (72 m. moles) de glycinate d'éthyle et de 110 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile on obtient le chlorhydrate de propoxy-8 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3. F = 239-241°C (éthanol).

Analyse centésimale C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> M = 295,76

	C %	H %	Cl %	N %
10 Calculé	56,85	6,13	11,99	14,21
Trouvé	56,63	6,14	11,73	14,22

Exemple 31

Méthyl-1 propoxy-8 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3

- 15 Un mélange de 10 g (26,4 m.moles) d'iodhydrate de méthylthio-2 propoxy-7 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3, de 6,8 g (55,4 m.moles) de sarcosinate d'éthyle et de 125 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est porté 12 h à reflux. On rajoute 3 g (26,4 m.moles) de sarcosinate d'éthyle et poursuit le reflux 12 h. Après refroidissement, le précipité de méthyl-1 propoxy-8 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3 est filtré et recristallisé dans de l'acétone. F = 119-121°C.

Analyse centésimale C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> M = 273,32

	C %	H %	N %
25 Calculé	65,91	7,01	15,37
Trouvé	65,66	7,03	15,24

Exemple 32

Méthyl-6 tétrahydro-2,3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3, chlorhydrate.

- 30 Un mélange de 33,4 g (0,1 mole) d'iodhydrate de méthyl-5 méthylthio-2 dihydro-4,5-3H-benzodiazépine-1,3 [préparé selon E.F. Elslager et Coll. J.Het. Chem. 6, 491 (1969)], de 25,8 g (0,25 mole) de glycinate d'éthyle et de 400 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est agité à température ambiante pendant 6 jours. Un barbotage d'azote est maintenu pendant toute la durée de la réaction. On rajoute 10,3 g (0,1 mole) de glycinate d'éthyle après 2 jours et 4 jours de réaction. La solution est évaporée à sec sous pression réduite et le résidu trituré dans de l'ammoniaque diluée. Par addition d'éther, il se sépare un solide que l'on filtre et recristallise dans de l'éthanol. La méthyl-6 tétrahydro-2,

3,5,6-1H-imidazo [2,1-b] benzodiazépine-1,3 one-3 fond à F = 178-179°C. Le chlorhydrate est obtenu comme décrit dans l'exemple 1. F = 224-225°C (éthanol).

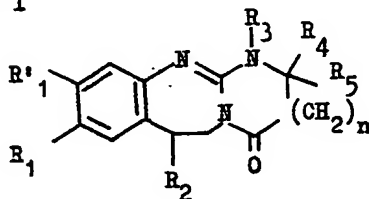
Analyse centésimale  $C_{12}H_{14}ClN_3O$  M = 251,71

5	C %	H %	Cl %	N %
Calculé	57,26	5,51	14,09	15,69
Trouvé	57,39	5,60	13,98	16,66

REVENDICATIONS

1. Imidazo- et pyrimido [2,1-b]benzodiazépines-1,3 caractérisées par la formule I

5

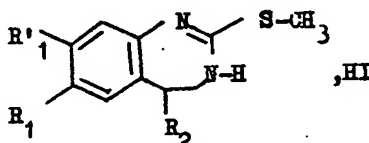


I

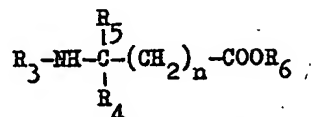
dans laquelle  $R_1$  est l'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alcoyle ou alcoxy ;  $R'_1$  est l'hydrogène ou le groupe méthoxy quand  $R_1$  est aussi méthoxy ;  $R_2$  est l'hydrogène, le groupe méthyle ou phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un groupe alcoyle ou alcoxy ;  $R_3$  est l'hydrogène, un groupe alcoyle ou alcoxycarbonyl ;  $R_4$  est l'hydrogène, le groupe méthyle ou phényle ;  $R_5$  est l'hydrogène ou le groupe méthyle ;  $n$  est 0 ou 1 ; et leurs sels d'acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

2. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 à l'exclusion de ceux pour lesquels  $R_3$  représente un groupe alcoxycarbonyl, caractérisé en ce que l'on condense une benzodiazépine-1,3 de formule

20



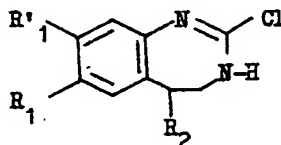
25 avec un amino ester de formule



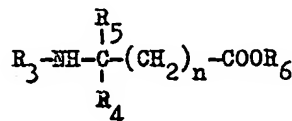
$R_1$ ,  $R'_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $n$  ayant les significations données précédemment,  $R_6$  étant un groupe alcoyle.

30 3. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 - à l'exclusion de ceux pour lesquels  $R_3$  représente un groupe alcoxycarbonyl - caractérisé en ce que l'on condense une chloro-2 benzodiazépine-1,3 de formule

35

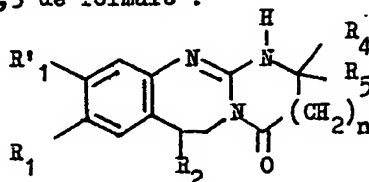


avec un amino ester de formule



$R_1, R'_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  et  $n$  ayant les significations données précédemment et  $R_6$  étant un groupe alcoyle.

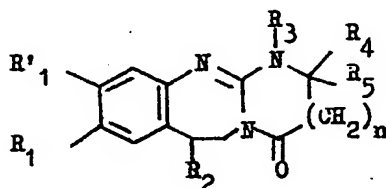
4. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 dans la formule I desquels  $R_3$  est exclusivement le groupe alcoxy-carbonyle, caractérisé en ce que l'on traite une imidazo- ou pyrimido [2,1-b] benzodiazépine-1,3 de formule :



10

par un chloroformiate d'alcoyle de formule  $\text{ClCOOR}_7$ ,  $R_1, R'_1, R_2, R_4, R_5$  et  $n$  ayant les significations données précédemment,  $R_7$  étant un groupe alcoyle.

- 15 5. Médicament ayant comme principe actif une imidazo- ou une pyrimido [2,1-b] benzodiazépine-1,3 caractérisée par la formule



20

- 25 dans laquelle  $R_1$  est l'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alcoyle ou alcoxy ;  $R'_1$  est l'hydrogène ou le groupe méthoxy quand  $R_1$  est aussi méthoxy ;  $R_2$  est l'hydrogène, le groupe méthyle ou phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un groupe alcoyle ou alcoxy ;  $R_3$  est l'hydrogène, un groupe alcoyle ou alcoxy-carbonyle ;  $R_4$  est l'hydrogène, le groupe méthyle ou phényle ;  $R_5$  est l'hydrogène ou le groupe méthyle ;  $n$  est 0 ou 1 ; et leurs sels
- 30 d'acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.